

5048 199
DEC 2003

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
24 décembre 2003 (24.12.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 03/105726 A1

(51) Classification internationale des brevets⁷ : A61F 2/00,
A61L 31/14, 31/10, 31/12

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR03/01863

(22) Date de dépôt international : 18 juin 2003 (18.06.2003)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
02/07698 18 juin 2002 (18.06.2002) · FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : COM-
PAGNIE DE RECHERCHE EN COMPOSANTS, IM-
PLANTS ET MATERIELS POUR L'APPLICATION
CLINIQUE [FR/FR]; 23, rue Royale, F-69001 Lyon (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : RICOL,
Jean-Paul, Gilbert [FR/FR]; 9, avenue Beauséjour,
F-38200 Vienne (FR). GUETTY, Richard, Jean-Claude
[FR/FR]; 762, Grande Rue, F-01700 Miribel (FR).

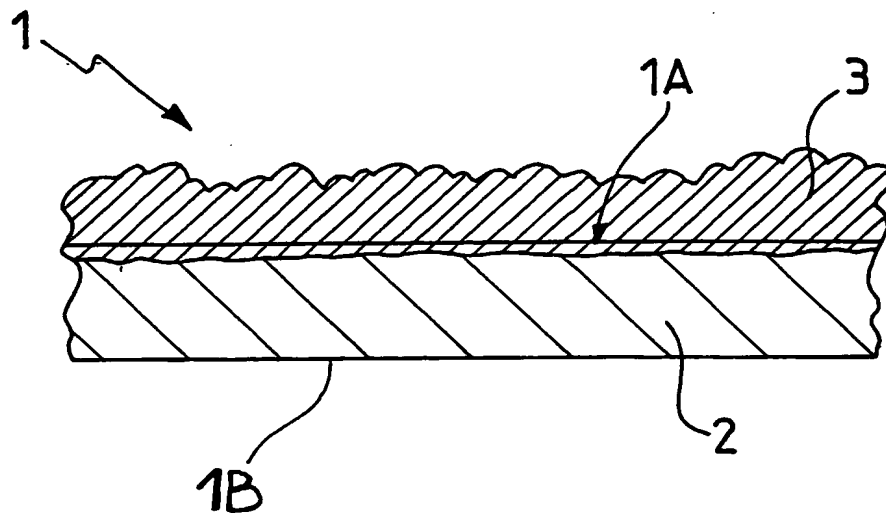
(74) Mandataire : MARTIN, Didier; Cabinet Didier Martin,
50, chemin des Verrières, F-69260 Charbonnières les Bains
(FR).

(81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT (modèle
d'utilité), AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ (modèle d'utilité), CZ, DE (modèle
d'utilité), DE, DK (modèle d'utilité), DK, DM, DZ, EC, EE
(modèle d'utilité), EE, ES, FI (modèle d'utilité), FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,

[Suite sur la page suivante]

(54) Title: COMPOSITE PROSTHETIC IMPLANT

(54) Titre : IMPLANT PROTHETIQUE COMPOSITE



(57) Abstract: The invention relates to a composite prosthetic implant (1), comprising a textile support (2), at least a part of the surface (1A) of which is covered by a lyophilisate (3) of a biocompatible material, characterised in that the lyophilisate (3) is a lyophilisate of a biocompatible material which comprises as principal component one or several of the following substances and/or one or several of the derivatives of the following substances: hyaluronic acid, alginates, polypeptides and polycaprolactones. The invention further relates to surgical prostheses.

(57) Abrégé : L'invention concerne un implant prothétique composite (1) comprenant un support textile (2) dont au moins une portion de la surface (1A) est revêtue par un lyophilisat (3) d'un matériau biocompatible, caractérisé en ce que le lyophilisat (3) est un lyophilisat d'un matériau biocompatible qui comprend, en tant que composant principal, une ou plusieurs des substances suivantes, et/ou un ou plusieurs des dérivés des substances suivantes: acide hyaluronique, alginates, polypeptide, polycaprolactone. Prothèses chirurgicales.

WO 03/105726 A1



MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK (modèle d'utilité), SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

- (84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

IMPLANT PROTHETIQUE COMPOSITE

DOMAINE TECHNIQUE

La présente invention se rapporte au domaine technique des implants prothétiques utilisés notamment dans le domaine de la chirurgie pariétale.

- 5 La présente invention concerne plus particulièrement un implant prothétique composite comprenant un support textile associé à un matériau biocompatible, ledit implant étant destiné à être implanté par voie chirurgicale classique ou coelioscopique, par exemple dans le traitement des hernies ou des éventrations.
- 10 La présente invention concerne également un procédé de fabrication d'un implant prothétique composite dans lequel on imprègne un support textile avec une solution d'un premier matériau biocompatible.

TECHNIQUE ANTERIEURE

- 15 Il est déjà connu d'avoir recours à des implants prothétiques pour renforcer et réparer une paroi musculaire endommagée par exemple.

Ainsi, on connaît des implants prothétiques composites comprenant un réseau textile dont l'une des faces est recouverte d'un film bioabsorbable, ledit film étant lié superficiellement au réseau textile par l'intermédiaire d'une colle biocompatible, ou de coutures, ou encore par imprégnation directe.

- 20 Les implants prothétiques du type mentionné ci-dessus sont cependant d'une conception complexe, qui ne les met d'ailleurs pas tous à l'abri de phénomènes de délamination entre le tissu et le film bioabsorbable.

Ces implants sont également généralement relativement lourds, ce qui engendre une gêne évidente, pouvant dans certains cas conduire à des complications post-opératoires pour le patient.

De plus, les implants prothétiques de l'art antérieur ne permettent pas une
5 réhabilitation (recolonisation) cellulaire optimale.

La structure complexe et multi-couches de ces implants nécessite également de prendre des précautions particulières pour éviter tout développement bactériologique durant leur fabrication, ce qui engendre un procédé de fabrication complexe et onéreux, qui risque de plus, par la mise en œuvre
10 des mesures drastiques antibactériologiques précitées, de nuire aux principes actifs thérapeutiques pouvant être contenus dans le film bioabsorbable.

La mise en place et le positionnement des implants de l'art antérieur sont par ailleurs généralement délicats et malaisés ; il est notamment très souvent
15 difficile pour le chirurgien d'assurer un positionnement précis de l'implant, à moins d'utiliser des systèmes de fixation très traumatisants et onéreux, du genre agrafes.

EXPOSE DE L'INVENTION

Les objets assignés à l'invention visent en conséquence à proposer un
20 nouvel implant prothétique composite ne présentant pas les inconvénients des implants mentionnés précédemment, et étant d'une masse réduite.

Un autre objet de l'invention est de proposer un nouvel implant prothétique composite dont les propriétés mécaniques sont améliorées.

Un autre objet de l'invention vise à proposer un nouvel implant prothétique composite dont les propriétés de réhabilitation cellulaire sont améliorées.

Un autre objet de l'invention vise à proposer un nouvel implant prothétique composite présentant un caractère hémostatique amélioré.

- 5 Un autre objet de l'invention vise à proposer un nouvel implant prothétique composite pouvant présenter un caractère bioadhésif.

Un autre objet de l'invention vise à proposer un nouvel implant prothétique composite dont les propriétés thérapeutiques sont protégées.

- 10 Un autre objet de l'invention vise à proposer un nouvel implant prothétique composite minimisant les risques d'infection post-opératoires.

Un autre objet de l'invention vise à proposer un nouveau procédé de fabrication d'un implant prothétique composite particulièrement simple et peu onéreux à mettre en œuvre.

- 15 Un autre objet de l'invention vise à proposer un nouveau procédé de fabrication d'un implant prothétique composite particulièrement rapide à mettre en œuvre.

- 20 Les objets assignés à l'invention sont atteints à l'aide d'un implant prothétique composite comprenant un support textile dont au moins une portion de la surface est revêtue par un lyophilisat d'un matériau biocompatible, caractérisé en ce que le lyophilisat est un lyophilisat d'un matériau biocompatible qui comprend, en tant que composant principal, une ou plusieurs des substances suivantes, et/ou un ou plusieurs des dérivés des substances suivantes :

- acide hyaluronique,

- alginates,
- polypeptide,
- polycaprolactone.

5 Les objets assignés à l'invention sont également atteints à l'aide d'un procédé de fabrication d'un implant prothétique composite dans lequel on imprègne un support textile avec une solution d'un premier matériau biocompatible, ledit procédé comprenant une étape de lyophilisation dudit premier matériau biocompatible se déroulant après l'étape d'imprégnation, caractérisé en ce que le premier matériau biocompatible comprend, en tant
10 que composant principal, une ou plusieurs des substances suivantes, et/ou un ou plusieurs des dérivés des substances suivantes :

- acide hyaluronique,
- alginates,
- polypeptide,
- 15 - polycaprolactone.

DESCRIPTIF SOMMAIRE DES DESSINS

D'autres objets et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lecture de la description ci-jointe, ainsi qu'à l'aide du dessin annexé, à titre purement illustratif et informatif, dans lequel la figure 1 illustre, selon une vue en coupe
20 de côté, la structure schématique d'un implant prothétique conforme à l'invention.

MEILLEURE MANIERE DE REALISER L'INVENTION

La figure 1 montre un implant prothétique composite 1 conforme à l'invention comprenant un support textile 2 et destiné à être implanté dans le corps d'un patient, notamment pour le traitement des hernies ou des éventrations.

5 Le terme « *implant* » désigne ici un élément préfabriqué destiné à être introduit dans le corps d'un patient. En cela, un implant, au sens de l'invention se différencie notamment de crèmes ou gels destinés à être appliqués à l'occasion d'opérations chirurgicales.

10 Le terme « *composite* » doit être pris ici dans son sens le plus général, c'est-à-dire qu'il désigne un implant présentant une structure sensiblement hétérogène.

Au sens de l'invention, un support textile désigne, de façon générale, un élément structurel mettant en jeu des fibres, et présentant un caractère discontinu, au contraire par exemple d'une membrane.

15 Avantageusement, ledit support textile 2 comprend une nappe de structure bidimensionnelle ou tridimensionnelle.

Cette nappe textile peut être de toute nature, et notamment non tissée, tissée, ou tressée.

De façon préférentielle, cette nappe textile est une nappe tricotée en chaîne.

20 Le support textile 2 peut être obtenu à partir de fils de toute nature, et notamment de fils en polymère biocompatible, résorbable ou non.

De façon préférentielle, le support textile 2 sera biocompatible mais non résorbable.

De façon avantageuse, le support textile 2 est obtenu à partir de fils en polyester ou en polypropylène.

Ces fils peuvent être monobrin ou multibrins.

5 Dans une variante préférentielle de réalisation, un tissu tricoté à base de fils en polyester multibrins sera utilisé.

Selon l'invention, ledit support textile 2 est associé à un matériau biocompatible.

Par « *matériau biocompatible* », on désigne ici tout biomatériau implantable, bioabsorbable ou non.

10 Selon l'invention, ledit matériau biocompatible comprend en tant que composant principal une ou plusieurs des substances suivantes, et/ou un ou plusieurs des dérivés des substances suivantes :

- polysaccharide, et notamment de façon préférentielle : chitosane, acide hyaluronique, alginates,
- 15 - collagène, bovin ou marin, natif ou non,
- polypeptide, et notamment de façon préférentielle : polypeptide de type polyalpha-acides aminés, et encore plus préférentiellement un copolymère de leucine et de glutamate de méthyle,
- polycaprolactone.

20 Selon une caractéristique essentielle de l'invention, au moins une portion de la surface 1A du support textile 2 est revêtue par un lyophilisat 3 du matériau biocompatible.

La lyophilisation du matériau biocompatible permet d'obtenir un lyophilisat 3 se présentant sous forme d'un matériau poreux, qui se prête particulièrement bien à la réhabitation cellulaire.

5 De plus, le caractère poreux de ce matériau en fait une matière particulièrement légère, de sorte qu'un film de matériau biocompatible classique, du type membrane, est sensiblement dix fois plus lourd qu'un lyophilisat du même matériau, à surface de recouvrement égale.

10 La mise en œuvre d'un lyophilisat pour un implant prothétique permet ainsi d'obtenir une prothèse particulièrement légère, et donc plus facile à supporter pour le patient.

Le matériau (lyophilisat) obtenu à l'issue de la lyophilisation présente également un caractère spongieux, ce qui lui confère de bonnes propriétés hémostatiques et favorise un éventuel collage biologique de l'implant à un tissu biologique.

15 La lyophilisation du matériau biocompatible permet également de conserver et de protéger les qualités des principes actifs contenus dans le matériau biocompatible, et notamment les éventuelles qualités cicatrisantes et antibactériennes.

20 De façon avantageuse, le lyophilisat 3 est un lyophilisat d'un matériau biocompatible qui comprend, en tant que composant principal, une ou plusieurs des substances suivantes, et/ou un ou plusieurs des dérivés des substances suivantes :

- acide hyaluronique,
- alginates,
- 25 - polypeptide,

- polycaprolactone.

En d'autres termes, le lyophilisat 3 peut comprendre une seule des quatre substances précitées (ou un de ses dérivés), ou bien un mélange de deux, trois ou quatre de ces substances (ou de leurs dérivés). Le mélange de
5 dérivés et de substances pures est bien sûr également envisagé.

De façon encore plus préférentielle, le lyophilisat 3 est un lyophilisat d'acide hyaluronique et notamment d'acide hyaluronique dont la masse moléculaire est comprise entre 800 000 et 2 000 000 daltons, et de façon encore plus préférentielle comprise entre 1 200 000 et 1 500 000 daltons.

10 De façon préférentielle, le lyophilisat 3 est intimement lié avec le support textile 2, et pénètre dans l'épaisseur de ce dernier, tel que cela est représenté schématiquement à la figure 1.

Le support textile 2 et le lyophilisat 3 forment ainsi un matériau cohérent, dont les composants (support textile et lyophilisat) sont sensiblement
15 inséparables.

Une telle structure intégrée est particulièrement intéressante du point de vue des propriétés mécaniques de l'implant prothétique selon l'invention, puisqu'elle permet de réduire les risques de délamination entre le support textile et le matériau biocompatible.

20 L'implant prothétique 1 conforme à l'invention est ainsi formé de façon préférentielle par un substrat textile 2 formant une première couche, cette première couche 2 comprenant une première et une deuxième face opposée 1A, 1B. La première face 1A de la première couche 2 est elle-même recouverte, de préférence en totalité, par une deuxième couche 3 formée par
25 le lyophilisat 3. Dans un autre mode de réalisation, les deux faces 1A, 1B du

substrat 2 sont recouvertes par respectivement une deuxième et une troisième couche de lyophilisat, lesdites deux couches de lyophilisat pouvant être de natures identiques ou différentes, en terme d'épaisseur ou de composition notamment.

- 5 L'implant prothétique 1 conforme à l'invention se présente ainsi sous la forme d'un complexe multicouches associant une série de couches superposées 2, 3, et solidarisées les unes relativement aux autres, de préférence sur toute leur surface de contact.

- 10 Dans le cas où le lyophilisat 3 est réalisé à partir d'acide hyaluronique, ce lyophilisat 3 se présente sous la forme d'une couche de mousse présentant un toucher relativement sec et non collant. Lorsque cette couche de mousse est humectée de liquide, ladite couche devient alors collante, ce qui permet au chirurgien, notamment dans le cas de cures de hernies ou d'éventrations, de coller l'implant aux tissus pariétaux, sans utiliser de moyens invasifs ou
- 15 traumatisant tels que des agrafes ou des sutures. Ce caractère collant activable s'avère particulièrement efficace dans le cas d'un lyophilisat 3 réalisé à base d'acide hyaluronique exclusivement. Ce caractère n'en reste pour autant pas moins présent dans le cas où l'on utilise d'autres matériaux, et par exemple de l'alginate de sodium ou du chitosane.

- 20 De façon avantageuse, on réalisera un lyophilisat 3 présentant un caractère biorésorbable.

L'invention concerne également un procédé de fabrication d'un implant prothétique composite conforme à l'invention.

- 25 Dans ce procédé, on imprègne un support textile 2 avec une solution d'un premier matériau biocompatible. Cette imprégnation peut être par exemple réalisée par trempage.

Par « *solution* », on désigne une substance dont les caractéristiques de viscosité et de mouillabilité sont compatibles avec une opération de type enduction ou imprégnation, au contraire d'une substance à l'état solide.

5 Selon une caractéristique importante du procédé de fabrication conforme à l'invention, ledit procédé comprend une étape de lyophilisation dudit premier matériau biocompatible, ladite étape de lyophilisation se déroulant après l'étape d'imprégnation précitée.

10 Ainsi, le procédé selon l'invention permet d'obtenir un lyophilisat 3 en surface du support textile 2, ledit lyophilisat 3 venant sensiblement de matière avec le support textile imprégné.

Conformément à l'invention, le premier matériau biocompatible comprend, en tant que composant principal, une ou plusieurs des substances suivantes, et/ou un ou plusieurs des dérivés des substances suivantes :

- acide hyaluronique,
- 15 - alginates,
- polypeptide,
- polycaprolactone.

20 Il est particulièrement intéressant de noter que la lyophilisation peut être schématiquement assimilée à une pré-stérilisation, dans le sens où elle minimise le développement bactériologique, et notamment par exemple le développement des salmonelles.

Ainsi, le procédé de fabrication selon l'invention est particulièrement sûr du point de vue du risque bactériologique.

Avantageusement, le procédé conforme à l'invention comprend, postérieurement à l'étape d'imprégnation précitée et préalablement à l'étape de lyophilisation, une étape de versement, dans laquelle on verse une solution d'un deuxième matériau biocompatible sur le support textile préimprégné. Le deuxième matériau biocompatible comprend, de préférence, en tant que composant principal, une ou plusieurs des substances suivantes, et/ou un ou plusieurs des dérivés des substances suivantes :

- acide hyaluronique,
- alginates,
- 10 - polypeptide,
- polycaprolactone.

Dans un mode de réalisation particulier, le deuxième matériau est similaire au premier matériau.

La solution de deuxième matériau biocompatible subit par la suite elle aussi la lyophilisation, lors de l'étape de lyophilisation.

Avantageusement, le procédé conforme à l'invention comprend, postérieurement à l'étape d'imprégnation et préalablement à l'étape de lyophilisation, une étape d'enduction dans laquelle on enduit le support textile imprégné d'une couche d'une solution d'un troisième matériau biocompatible.

20 Le troisième matériau biocompatible comprend, de préférence, en tant que composant principal, une ou plusieurs des substances suivantes, et/ou un ou plusieurs des dérivés des substances suivantes :

- acide hyaluronique,
- alginates,

- polypeptide,
- polycaprolactone.

Dans un mode de réalisation particulier, le troisième matériau est similaire au premier matériau et/ou au deuxième matériau.

- 5 La solution de troisième matériau biocompatible subit par la suite elle aussi la lyophilisation, lors de l'étape de lyophilisation.

- Les étapes de versement et d'enduction précitées relèvent d'une démarche similaire, à la différence près qu'on optera pour le versement, en ce qui concerne une solution de faible viscosité, et pour l'enduction en ce qui
- 10 concerne une solution de viscosité plus importante.

- Avantageusement, le procédé conforme à l'invention comprend une étape d'étalement, dans laquelle on étale sur le plateau du lyophilisateur utilisé dans l'étape de lyophilisation une couche d'une solution d'un quatrième matériau biocompatible, puis on place contre cette couche le support textile
- 15 imprégné de la solution du premier matériau biocompatible.

Le quatrième matériau biocompatible comprend, de préférence, en tant que composant principal, une ou plusieurs des substances suivantes, et/ou un ou plusieurs des dérivés des substances suivantes :

- acide hyaluronique,
- 20 - alginates,
- polypeptide,
- polycaprolactone.

Dans une mode de réalisation particulier, le quatrième matériau biocompatible est similaire au premier matériau et/ou au deuxième matériau, et/ou au troisième matériau.

La solution de quatrième matériau biocompatible subit par la suite elle-aussi
5 la lyophilisation, lors de l'étape de lyophilisation.

Avantageusement, le procédé de fabrication selon l'invention comprend une étape de séchage du support textile imprégné, ladite étape de séchage se déroulant consécutivement à l'étape d'imprégnation.

On comprend donc que l'invention réside de façon générale dans la mise en
10 œuvre d'un lyophilisat 3 en surface d'un support textile, en vue de la réalisation de prothèses chirurgicales, et ce quelles que soient les modalités nombreuses de mise en œuvre de ce concept, qui découlent de façon évidente de la lecture de cette description pour l'homme du métier.

L'implant prothétique selon l'invention présente en conséquence des
15 propriétés mécaniques élevées, tant du point de vue de la tenue et de la résistance que de la souplesse, qui est particulièrement recherchée dans les applications coelioscopiques (passage dans un trocart). Cette souplesse procède notamment d'une part du caractère spongieux du lyophilisat 3, qui ne présente pas un caractère intrinsèque fragile et est moins sujet à des
20 cassures ou à des déchirures que les films de l'art antérieur, et d'autre part de la liaison intime entre le lyophilisat 3 et le support textile 2.

De façon préférentielle, l'implant 1 conforme à l'invention est stérilisé, par exemple par rayons gamma.

On va maintenant décrire quelques exemples de réalisations d'implants
25 prothétiques conformes à l'invention.

Exemple 1

On prépare une solution à 1 % d'acide hyaluronique de masse moléculaire d'environ 800 000 daltons, par hydratation de hyaluronate de sodium dans de l'eau stérile pour injection (eau purifiée).

- 5 La solution précédemment obtenue est versée dans un bécher, dans lequel on place ensuite un tissu prothétique réalisé à partir de fils en polyester (PES) multibrins tricotés.

Le tissu est laissé dans le bécher pendant une durée de quinze à trente minutes, de telle sorte que ses fibres soient bien imprégnées d'acide
10 hyaluronique.

On place ensuite le tissu ainsi imprégné sur le plateau d'un lyophilisateur, et on verse un peu de la solution d'acide hyaluronique sur le tissu imprégné.

- On place ensuite le plateau en congélation à -40°C pendant trois heures. On réalise ensuite la sublimation de -40°C à $+30^{\circ}\text{C}$ jusqu'à 0,25 millibars
15 pendant 18 h 30, puis la désorption à 30°C et 0,03 millibars pendant 7 heures. On obtient ainsi un implant prothétique formé d'un tissu dont les pores sont bouchées par le lyophilisat.

Exemple 2

- On prépare une première solution homogène à 1 % d'acide hyaluronique de
20 masse moléculaire environ égale à 800 000 daltons par hydratation d'halyuronate de sodium dans de l'eau stérile pour injection.

On prépare ensuite une deuxième solution à 2 % d'acide hyaluronique de masse moléculaire environ égale à 800 000 daltons par hydratation d'halyuronate de sodium dans de l'eau stérile pour injection.

5 On verse la première solution dans un bécher, dans lequel on place ensuite un tissu réalisé à base de fils en polyester (PES) multibrins tricotés.

Le tissu est laissé dans le bécher pendant 15 à 30 minutes afin que ses fibres soient bien imprégnées d'acide hyaluronique.

10 A l'aide d'une spatule, on étale ensuite sur le plateau d'un lyophilisateur une couche de la deuxième solution, de telle façon que cette couche présente une épaisseur d'environ 3 mm. On place ensuite le tissu préimprégné et égoutté sur cette couche de la deuxième solution. On étale ensuite une deuxième couche, sensiblement similaire à la première couche, sur le tissu, sur la face opposée à celle en contact avec la première couche.

15 Le plateau est ensuite placé en congélation à - 40 °C pendant 3 heures. On réalise ensuite la sublimation de - 40°C à + 30°C jusqu'à 0,25 millibars pendant 18 h 30, puis la désorption à 30°C et 0,03 millibars pendant 7 heures.

20 On obtient ainsi une prothèse enduite de lyophilisat sur ses deux faces. La masse surfacique du lyophilisat d'acide hyaluronique est d'environ 1 g pour 100 cm².

En variante, on laisse sécher le tissu imprégné de la première solution avant de l'enduire avec la deuxième solution.

Exemple 3

On prépare une première solution homogène à 0,7 % d'acide hyaluronique de masse moléculaire environ égale à 1 570 000 daltons, par hydratation de hyaluronate de sodium dans de l'eau stérile pour injection.

5 On prépare une deuxième solution homogène à 1,5 % d'acide hyaluronique de masse moléculaire environ égale à 1 570 000 daltons, par hydratation de hyaluronate de sodium dans de l'eau stérile pour injection.

On verse la première solution dans un bécher, dans lequel on place ensuite un tissu prothétique réalisé à base de fils en polyester (PES) multibrins tricotés. Le tissu est conservé 15 à 30 minutes dans le bécher, de façon à ce
10 que ses fibres soient bien imprégnées d'acide hyaluronique.

On place ensuite le tissu imprégné, que l'on a préalablement égoutté, sur le plateau d'un lyophilisateur. On étale ensuite, à l'aide d'une spatule, une couche de la deuxième solution d'épaisseur environ égale à 3 mm.

On place ensuite le plateau à -80°C pendant une heure, puis à -40°C
15 pendant 2 heures. On réalise ensuite la sublimation de -40°C à $+50^{\circ}\text{C}$ jusqu'à 0,25 millibars pendant 12 heures puis la désorption à 60°C et 0,03 millibars pendant 7 heures.

On obtient un implant dont une des faces est enduite d'acide hyaluronique lyophilisé. La masse surfacique du lyophilisat d'acide hyaluronique est
20 environ égale à 0,5 g pour 100 cm^2 .

En variante, une partie seulement d'une des faces du tissu est enduite par une couche de 3 mm d'épaisseur environ de la deuxième solution, le reste de cette face étant masquée par un gabarit en silicone. Le gabarit est retiré entre la première étape de congélation à -80°C pendant 1 heure et la
25 deuxième étape de congélation à -40°C pendant 2 heures. Le cycle de

lyophilisation décrit précédemment est ensuite poursuivi. On obtient ainsi, selon cette variante, un implant dont une partie seulement d'une des faces est couverte d'acide hyaluronique lyophilisé.

Exemple 4

- 5 On prépare une solution à 1 % d'alginate de sodium dans de l'eau pour injection (eau purifiée).

On imprègne un tissu réalisé à base de fils en polyester multibrins tricotés par la solution précédente, puis on place le tissu sur le plateau d'un lyophilisateur et on l'enduit avec la solution précédemment réalisée.

- 10 Le plateau est ensuite placé en congélation à -40°C pendant trois heures.

On réalise ensuite la sublimation de -40°C à $+30^{\circ}\text{C}$ jusqu'à 0,25 millibars pendant 18 h 30, puis la désorption à 30°C et 0,03 millibars pendant 7 heures. On obtient un implant tissulaire dont les pores sont bouchées par du lyophilisat.

15 Exemple 5

On réalise une solution à 1 % de chitosane dans de l'eau pour injection, avec 30 gouttes d'acide acétique.

- 20 On imprègne un tissu réalisé à partir de fils en polyester (PES) multibrins tricotés avec cette solution. Le tissu imprégné est placé sur le plateau d'un lyophilisateur, et on l'enduit de la solution précédente. On place ensuite le plateau en congélation à -40°C pendant 3 heures, puis on réalise la sublimation de -40°C à $+30^{\circ}\text{C}$ jusqu'à 0,25 millibars pendant 18 h 30, on réalise enfin la désorption à 30°C et 0,03 millibars pendant 7 heures. On

obtient un tissu dont les pores sont bouchées par le lyophilisat. Le lyophilisat présente une couleur sensiblement jaune et sa tenue au tissu est moindre que celles des lyophilisats d'acide hyaluronique des exemples précédents.

POSSIBILITE D'APPLICATION INDUSTRIELLE

- 5 L'invention trouve son application industrielle dans la fabrication et l'utilisation d'implants chirurgicaux.

REVENDICATIONS

- 1 - Implant prothétique composite (1) comprenant un support textile (2) dont au moins une portion de la surface (1A) est revêtue par un lyophilisat (3) d'un matériau biocompatible, caractérisé en ce que le lyophilisat (3) est un lyophilisat d'un matériau biocompatible qui comprend, en tant que composant principal, une ou plusieurs des substances suivantes, et/ou un ou plusieurs des dérivés des substances suivantes :
- 5
- acide hyaluronique,
 - alginates,
 - 10 - polypeptide,
 - polycaprolactone.
- 2 - Implant selon la revendication 1 caractérisé en ce que le lyophilisat (3) est un lyophilisat d'acide hyaluronique de masse moléculaire comprise entre 800 000 et 2 000 000 daltons, et de façon préférentielle entre 1 200 000 et 1 500 000 daltons.
- 15
- 3 - Implant prothétique composite (1) selon la revendication 1 ou 2 caractérisé en ce que ledit support textile (2) comprend une nappe de structure bidimensionnelle ou tridimensionnelle choisie dans le groupe suivant :
- 20
- nappe non tissée,
 - nappe tissée,
 - nappe tricotée,
 - nappe tressée.

- 4 - Implant prothétique composite (1) selon la revendication 1 à 3 caractérisé en ce que ledit support textile (2) est obtenu à partir de fils choisis dans le groupe suivant :
- fils en polyester monobrin ou multibrins,
 - 5 - fils en polypropylène monobrin ou multibrins.
- 5 - Implant (1) selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce qu'il forme une prothèse pour cure de hernie ou d'éventration.
- 6 - Procédé de fabrication d'un implant prothétique composite (1) dans lequel on imprègne un support textile (2) avec une solution d'un premier matériau biocompatible, ledit procédé comprenant une étape de lyophilisation dudit premier matériau biocompatible se déroulant après l'étape d'imprégnation, caractérisé en ce que le premier matériau biocompatible comprend, en tant que composant principal, une ou plusieurs des substances suivantes, et/ou un ou plusieurs des dérivés des substances suivantes :
- 10 - acide hyaluronique,
 - alginates,
 - polypeptide,
 - 15 - polycaprolactone.
- 20 7 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce qu'il comprend, postérieurement à l'étape d'imprégnation et préalablement à l'étape de lyophilisation, une étape de versement, dans laquelle on verse une solution d'un deuxième matériau biocompatible sur le support textile imprégné.

- 8 - Procédé selon la revendication 6 caractérisé en ce qu'il comprend, postérieurement à l'étape d'imprégnation et préalablement à l'étape de lyophilisation, une étape d'enduction dans laquelle on enduit le support textile imprégné d'une couche d'une solution d'un troisième matériau biocompatible.
- 5
- 9 - Procédé selon l'une des revendications 6 à 8, caractérisé en ce qu'il comprend une étape d'étalement, dans laquelle on étale sur le plateau du lyophilisateur utilisé dans l'étape de lyophilisation une couche d'une solution d'un quatrième matériau biocompatible, puis on place contre
- 10
- cette couche le support textile (2) imprégné de la solution du premier matériau biocompatible.
- 10 - Procédé selon l'une des revendications 6 à 9 caractérisé en ce qu'il comprend une étape de séchage du support textile imprégné se déroulant consécutivement à l'étape d'imprégnation.

1/1

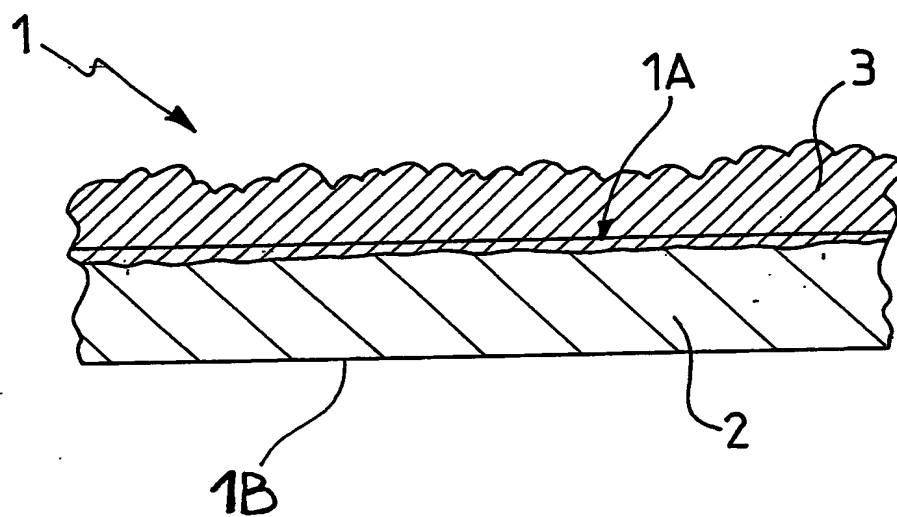


FIG.1

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61F2/00 A61L31/14 A61L31/10 A61L31/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61F A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 16822 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL) 30 March 2000 (2000-03-30) claims; examples ---	1-10
X	EP 0 274 898 A (ETHICON INC) 20 July 1988 (1988-07-20) claims; example 1 ---	1-10
A	WO 96 03165 A (ASHTON TIMOTHY RAWDEN ;MAINI ROSHAN (GB); VASCUTEX LTD (GB)) 8 February 1996 (1996-02-08) claims; example ---	1-10
A	WO 01 06973 A (UNITED STATES SURGICAL CORP ;ZHANG GARY (US)) 1 February 2001 (2001-02-01) claims; examples 1,2 ---	1-10
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 October 2003

Date of mailing of the international search report

28/10/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ESPINOSA, M

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 460 774 A (BRITISH TEXTILE TECH) 11 December 1991 (1991-12-11) claims	1-10
A	US 6 197 036 B1 (RACKLEY RAYMOND ET AL) 6 March 2001 (2001-03-06) claims	1-10

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0016822 A	30-03-2000	WO 0016822 A1	30-03-2000
EP 0274898 A	20-07-1988	DE 3644588 C1	10-03-1988
		AU 8308987 A	30-06-1988
		BR 8707042 A	02-08-1988
		EP 0274898 A2	20-07-1988
		GR 871997 A1	26-04-1988
		JP 63255068 A	21-10-1988
		NZ 222888 A	27-07-1989
WO 9603165 A	08-02-1996	AU 2987295 A	22-02-1996
		EP 0772468 A1	14-05-1997
		WO 9603165 A1	08-02-1996
		JP 10503099 T	24-03-1998
WO 0106973 A	01-02-2001	AU 7626700 A	13-02-2001
		CA 2377544 A1	01-02-2001
		EP 1207828 A1	29-05-2002
		WO 0106973 A1	01-02-2001
		US 2002141968 A1	03-10-2002
EP 0460774 A	11-12-1991	AT 109011 T	15-08-1994
		DE 3750294 D1	01-09-1994
		DE 3750294 T2	17-11-1994
		EP 0460774 A2	11-12-1991
		ES 2056063 T3	01-10-1994
		EP 0291587 A1	23-11-1988
		GB 2182560 A , B	20-05-1987
		US 4960413 A	02-10-1990
US 6197036 B1	06-03-2001	AU 733858 B2	31-05-2001
		AU 9512598 A	23-04-1999
		CA 2304296 A1	08-04-1999
		DE 69810497 D1	06-02-2003
		DE 69810497 T2	11-09-2003
		EP 1018980 A1	19-07-2000
		JP 2001517534 T	09-10-2001
		WO 9916381 A1	08-04-1999

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 7 A61F2/00 A61L31/14 A61L31/10 A61L31/12

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 7 A61F A61L

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)
EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 00 16822 A (BRIGHAM & WOMENS HOSPITAL) 30 mars 2000 (2000-03-30) revendications; exemples ---	1-10
X	EP 0 274 898 A (ETHICON INC) 20 juillet 1988 (1988-07-20) revendications; exemple 1 ---	1-10
A	WO 96 03165 A (ASHTON TIMOTHY RAWDEN ;MAINI ROSHAN (GB); VASCUTEX LTD (GB)) 8 février 1996 (1996-02-08) revendications; exemple ---	1-10
A	WO 01 06973 A (UNITED STATES SURGICAL CORP ;ZHANG GARY (US)) 1 février 2001 (2001-02-01) revendications; exemples 1,2 ---	1-10
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *G* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 octobre 2003

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

28/10/2003

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

ESPINOSA, M

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 460 774 A (BRITISH TEXTILE TECH) 11 décembre 1991 (1991-12-11) revendications	1-10
A	US 6 197 036 B1 (RACKLEY RAYMOND ET AL) 6 mars 2001 (2001-03-06) revendications	1-10

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0016822	A	30-03-2000	WO 0016822 A1	30-03-2000
EP 0274898	A	20-07-1988	DE 3644588 C1	10-03-1988
			AU 8308987 A	30-06-1988
			BR 8707042 A	02-08-1988
			EP 0274898 A2	20-07-1988
			GR 871997 A1	26-04-1988
			JP 63255068 A	21-10-1988
			NZ 222888 A	27-07-1989
WO 9603165	A	08-02-1996	AU 2987295 A	22-02-1996
			EP 0772468 A1	14-05-1997
			WO 9603165 A1	08-02-1996
			JP 10503099 T	24-03-1998
WO 0106973	A	01-02-2001	AU 7626700 A	13-02-2001
			CA 2377544 A1	01-02-2001
			EP 1207828 A1	29-05-2002
			WO 0106973 A1	01-02-2001
			US 2002141968 A1	03-10-2002
EP 0460774	A	11-12-1991	AT 109011 T	15-08-1994
			DE 3750294 D1	01-09-1994
			DE 3750294 T2	17-11-1994
			EP 0460774 A2	11-12-1991
			ES 2056063 T3	01-10-1994
			EP 0291587 A1	23-11-1988
			GB 2182560 A , B	20-05-1987
			US 4960413 A	02-10-1990
US 6197036	B1	06-03-2001	AU 733858 B2	31-05-2001
			AU 9512598 A	23-04-1999
			CA 2304296 A1	08-04-1999
			DE 69810497 D1	06-02-2003
			DE 69810497 T2	11-09-2003
			EP 1018980 A1	19-07-2000
			JP 2001517534 T	09-10-2001
			WO 9916381 A1	08-04-1999